

## WO9507719

Publication Title:

WOUND COVERING MATERIAL AND WOUND COVERING COMPOSITION

Abstract:

A wound-covering material, which comprises, at least a polymer having a sol-gel transition temperature in an aqueous solution thereof, shows a substantial water-insolubility at a temperature higher than the sol-gel transition temperature, and shows a reversible water-solubility at a temperature lower than the sol-gel transition temperature. Such a wound-covering material  
46b

may closely be attached to a wound surface having a complex profile, since it may be placed on the wound surface in a liquid state. In addition, the wound-covering material may provide a wound-covering matter which may rapidly be converted into a gel state due to the temperature of the wound so as to be closely attached onto the wound surface, and is stably attached to the wound surface in close contact. The resultant covering matter is stable without being dissolved by exudate secreted from the wound surface and may prevent the secretion of the exudate until the completion of the wound surface healing so as to promote the process of the wound healing.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

**BEST AVAILABLE COPY**

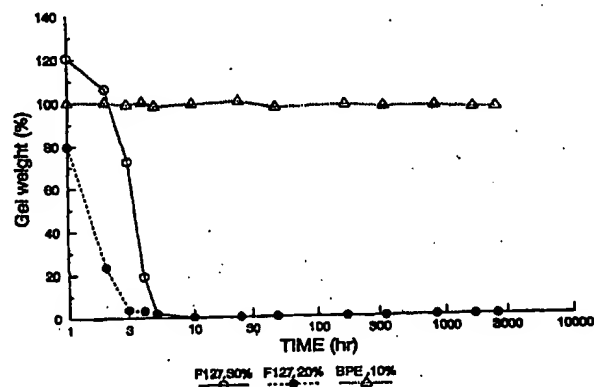


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <sup>6</sup> <b>A61L 15/01, 15/03</b>	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO 95/07719</b>  (43) 国際公開日 1995年3月23日 (23.03.95)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01524 (22) 国際出願日 1994年9月16日 (16. 09. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特許願 5/253703 1993年9月16日 (16. 09. 93) JP</p> <p>(71) 出願人: および (72) 発明者 窪田 倭 (KUBOTA, Sunao) [JP/JP] 〒186 東京都国立市東三丁目21-24 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 長谷川勝樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.) 〒104 東京都中央区京橋二丁目13番10号 京橋ナショナルビル6F 創英国際特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KG, KR, KZ, LK, LT, LV, MD, MG, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (KE, MW, SD)...</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		

(54) Title : WOUND COVERING MATERIAL AND WOUND COVERING COMPOSITION

(54) 発明の名称 創傷被覆用材料および創傷被覆用組成物



## (57) Abstract

A wound covering material containing at least macromolecules having a sol-gel transition point in an aqueous solution; substantially displaying a water-insolubility at a temperature higher than the sol-gel transition point; and reversibly displaying a water-solubility at a temperature lower than the sol-gel transition point. Since this wound covering material can be kept in the state of a solution on the surface of a wound, it can be stuck fast to the surface of a wound of a complicated shape. In addition, this wound covering material provides a wound covering product capable of gelling speedily at the temperature of a wound and being stuck fast to the surface of a wound stably. This wound covering product is stable without being dissolved by exudate flowing from the surface of a wound, and promotes a healing process as it prevents the secretion of exudate from the surface of a wound until the wound has been healed.

(57) 要約

水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子を少なくとも含み、且つ、該ゾルーゲル転移温度より高い温度で実質的に水不溶性を示し、ゾルーゲル転移温度より低い温度で可逆的に水可溶性を示す創傷被覆用材料。該創傷被覆用材料は、溶液状態で創面上に留置ができるため、複雑な形状をした創面上に密着できる。加えて、該創傷被覆用材料は、創面温度で速やかにゲル化して、創面上に安定して密着することが可能な創傷被覆物を与える。該被覆物は、創面から分泌される滲出液にも溶解することなく安定であり、創面からの滲出液の分泌を、該創面が治癒するまで阻止して治癒過程を促進する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

## 明 細 書

### 創傷被覆用材料および創傷被覆用組成物

#### 技術分野

本発明は、ヒトを始めとする動物の火傷や褥瘡等の創傷の被覆に好適に使用可能な創傷被覆用材料に関する。更には、本発明は、創傷面に密着した状態で長期間安定した状態で留置でき、滲出液分泌の防止が可能で、交換を必須とせずに創傷の治癒が可能な創傷被覆用材料に関する。更には、本発明は、鎮痛作用を有する創傷被覆用材料に関する。更には、本発明は、広範囲な全層皮膚欠損の創傷の場合でも、植皮を必要とせずに治癒させることが可能な創傷被覆用材料に関する。更には、本発明は、創傷面の感染を防止すると同時に、創傷の治癒を促進させることが可能な創傷被覆用材料に関する。更には、本発明は上記した創傷被覆用材料と、水とを少なくとも含む創傷被覆用組成物、および該組成物からなる層上に低水蒸気透過性膜を配置してなる創傷被覆材に関する。

#### 背景技術

ヒトを始めとする動物における皮膚の重要な役割は、1) 体外からの刺激に対するバリヤーであること、2) 体液の流出を防ぎ内部臓器を保護する作用を有することと考えられている。このような動物の皮膚組織が火傷あるいは褥瘡等の創傷によって破損した場合、皮膚代替物によって一時的に上記した皮膚機能を代行することが必要となる。

従来より、創傷が治癒するまでの間、皮膚機能を代行する創傷被覆材が種々、開発されてきた。このような従来の創傷被覆材を、その構成上から大別すると、

1) ガーゼのような織布、不織布あるいはスポンジ等に代表されるような連通多孔性を有する構造のもの、

2) ポリウレタン、シリコーンゴム等の合成高分子、あるいはキチン、コラーゲン、フィブリン等の生体由来材料から形成されるフィルムであって、有孔性が非常に乏しい構造を有するもの、

3) 吸水性材料の微粒子状のハイドロゲルからなるもの、

4) 上記した種々の構造を複合化した構造を有するもの、

等に分類される。

上記した種々の構造は、皮膚機能の代替という観点からそれぞれ長所、短所を有しているが、これらの構造に共通する最も重大な問題点として、創傷面から漏出する体液、即ち滲出液に関する問題点を有していた。

従来より、創傷被覆材の滲出液処理に関しては、過剰の滲出液の貯留は感染等の原因となることを重視する観点から、如何に滲出液を排出させ又は吸収するかが重要という考え方；あるいは、創傷面の過度の乾燥は治癒を遅らせることを重視する観点から、創傷の治癒には適度の滲出液の分泌・貯留が必要であるという考え方が主流を占めていた。

これらのうち、前者の「滲出液の効率の良い排出を重視する」という考え方に基づいたものが、上記した(1)の連通多孔性の構造を有する創傷被覆材である。また、「滲出液を吸収するという考え方に基づいたものが、上記した(3)の微粒子状のハイドロゲルからなる創傷被覆材である。

一方、「創面の過度の乾燥を防止し、湿潤状態を保持することによって治癒を促進させる」という後者の考え方に基づいたものが、上記した(2)の有効性の乏しいフィルム状の構造を有する創傷被覆材である。

しかしながら、(1)の有孔性に富む創傷被覆材を用いた場合には、滲出液の排出は良好であるが、該被覆材の孔中に滲出液あるいは創傷の再生に伴う再生組織が侵入して、交換時あるいは治癒後の該被覆材の創傷からの脱離が非常に困難となる。この場合、創傷から無理に被覆材を取り外すと、既に治癒した組織が破損して創傷の治癒を大巾に遅らせるばかりでなく、被覆材の取り外しに手間がか

かり、同時に患者に著しい苦痛を与えてしまう。また、これらの有孔性被覆材に関しては、水分の蒸散性が高すぎるため、創面が過度に乾燥し治癒が遅れる、あるいは多孔質内部の連通孔の孔径が大きいため、外部から細菌が創面に到達してしまうというような問題点も指摘されている。

一方、(2)の有孔性に乏しい被覆材を用いた場合、前述した有孔性被覆材の種々の問題点は解決されるものの、被覆材と創面との間に大量の滲出液が貯留し、細菌繁殖の温床になり易いという新たな問題が生ずる。特に、有孔性に乏しい被覆材は、(1)の有孔性に富む被覆材と比較すると硬いため、複雑な形状を有する創傷面への密着が困難であった。更には、この有孔性に乏しい被覆材を用いた場合には、より多量の滲出液が分泌され易くなるという大きな問題点が指摘されていた。

また、(3)の被覆材、すなわち分泌される滲出液を積極的に吸収するハイドロゲル微粒子状被覆材を用いた場合には、該被覆材が滲出液を吸収すればする程、滲出液の分泌が盛んになるため、結局は該ハイドロゲルの吸収能力が飽和し、

(1)の有孔性被覆材と比較すると創面での滲出液の貯留が顕著に認められ、細菌感染の温床になり易いという問題が生じていた。

上述したように、従来の創傷被覆材の共通の問題点、すなわち滲出液の排出あるいは吸収に関する問題は、依然として未解決のまま残されている。

本発明の目的は、上述した従来の創傷被覆材の問題点を解決した創傷被覆用材料を提供することにある。

本発明の他の目的は、創傷からの滲出液の排出ないし吸収の問題を解決した創傷被覆用材料を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、創傷面に密着した状態で、長期間安定して留置できる創傷被覆物を与える創傷被覆用材料を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、滲出液分泌の防止が可能で、交換を必須とせずに創傷の治癒が可能な創傷被覆用材料を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、創傷面に密着した状態で、長期間安定して留置できる創傷被覆物を与える創傷被覆用材料を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、広範囲な全層皮膚欠損の創傷の場合でも、植皮を必要とせずに治癒させることが可能な創傷被覆用材料を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、創傷面の感染を効果的に防止できる創傷被覆用材料を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、創傷の治癒を促進させることが可能な創傷被覆用材料を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、鎮痛作用を有する創傷被覆用材料を提供することにある。

本発明の更に他の目的は、上記した機能を有する創傷被覆用材料を含み、創面上に好適な創傷被覆物を形成可能な創傷被覆用組成物を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明者は鋭意研究の結果、水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子からなり、且つ、該転移温度より高い温度で実質的に水不溶性を示し、該転移温度より低い温度で可逆的に水可溶性を示す材料からなる創傷被覆物（例えば膜状）を、創傷面上の「その場で（*in situ*）」形成することが、複雑な形状を有する創傷面に密着した創傷被覆物を容易に与えるのみならず、このようにして形成された被覆物が滲出液の分泌を効果的に抑制することにより、創傷の治癒がむしろ促進されることを見出した。

本発明者は更に研究を続けた結果、上記のようにして形成された創傷被覆物は、創傷面への密着性と、治癒が進行した創傷からの該被覆物の脱離の容易性とを、ともに満足することを見出した。

本発明の創傷被覆用材料は上記知見に基づくものであり、より詳しくは、水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子を含み、且つ、該ゾルーゲル転移温度

より高い温度で実質的に水不溶性を示し、ゾルーゲル転移温度より低い温度で可逆的に水可溶性を示すことを特徴とするものである。

本発明によれば、更に、水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子と、水とを少なくとも含み；且つ、該ゾルーゲル転移温度よりも低い温度で液状（ゾル状態）を呈し、ゾルーゲル転移温度より高い温度で実質的に水に不溶のゲル状態を呈することを特徴とする創傷被覆用組成物が提供される。

本発明によれば、更に、水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子と、水とを少なくとも含み；且つ、該ゾルーゲル転移温度よりも低い温度で液状（ゾル状態）を呈し、ゾルーゲル転移温度より高い温度で実質的に水に不溶のゲル状態を呈する組成物からなり、創傷側に配置されるべき組成物層と；該組成物層の外側に配置された低水蒸気透過性の膜とからなることを特徴とする創傷被覆材が提供される。

本発明者の実験によれば、創傷からの滲出液の分泌のメカニズムに関して、以下のような知見が得られている。

すなわち、本発明者の実験によれば、正常組織中では滲出液は分泌されないが、正常組織中に人工的に空間を形成すると、該空間の周囲の組織から分泌される体液によって該空間は満たされ、いわゆる嚢様物が形成されるという現象が見出された。したがって、本発明者の知見によれば、上記現象に基づき、創面からの滲出液の分泌は、該創面と被覆材の間に生ずる空間によって惹起されるものと推定される。

従来の創傷被覆用材料においては、始めから特定の形状が付与されているため、このような創傷被覆用材料は、複雑な形状を有する創傷面に完全には密着されず、被覆材と創面の間に若干の空間が生ずるものと考えられる。このような空間の存在に基づき、上記したメカニズムにより創傷から滲出液が分泌され、この空間に貯留するものと考えられる。

これに対して、本発明の創傷被覆用材料は、この創傷被覆用材料に含まれる高



分子（水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子）の特性に基づき、液体状態（ゾル状態）で複雑な形状を有する創傷面上に留置が可能で、しかも創面上で速やかに半固体状態（ゲル状態）に変化することが可能である。したがって本発明の被覆用材料を用いた場合には、該材料が液体状態で複雑な形状を有する創面にも密着できるために、該材料と創面との間には空間が実質的に発生せず、したがって滲出液が実質的に分泌されず、該分泌液の貯留も生じないと推定される。

本発明において、上記高分子化合物の親水性部分は、ゾルーゲル転移温度より低い温度（例えば創傷面温度よりも低い温度）で水溶性になる機能を該高分子化合物に付与するものであり、また疎水性部分は、ゾルーゲル転移温度より高い温度（例えば創傷面温度）でゲル状態に変化する機能を上記高分子化合物に付与するもの（換言すれば、該疎水性部分間の結合は、上記ゲルの架橋点の形成に寄与する）である。

本発明の創傷被覆用材料は、上記高分子化合物中の疎水性部分間の結合、即ち疎水性結合の以下に記述する性質を利用している。

疎水性結合は、その結合力が温度の上昇と共に強くなるという性質を有し、温度上昇と共に架橋の強さおよび架橋密度が増大するため、本発明の創傷被覆用材料はゾルーゲル転移温度より低い温度で液体状態を呈し、創傷面上に完全に密着した状態で留置が可能であり、ゾルーゲル転移温度よりも高い温度（例えば創傷面温度）で疎水結合による架橋が形成され、ゲル状態になるため創傷面上で安定して創傷被覆用材料としての機能を果たすことができる。

また、上記疎水性結合力の温度依存性が可逆的であるという性質によって、本発明の被覆材料を用いた場合には、ゾルーゲル転移が可逆的に起こる。この性質を利用して、本発明の創傷被覆用材料が不要となった時（例えば創傷が治癒した時）、ある被覆材の交換時に、温度をゾルーゲル転移温度以下に下げること（例えば、創傷面温度より低い温度に下げること）によって、容易に液体状態（ゾル状態）として、創面から被覆材を容易に除去することができる。

このように本発明の創傷被覆用材料を用いた場合には、創傷面から温度変化のみによって容易に該被覆用材料を除去することができるため、感染時の創面の洗浄あるいは有効抗生物質の交換が極めて容易である。

本発明の創傷被覆用材料に含まれる高分子のゾルーゲル転移温度は、 $0^{\circ}\text{C}$ より高く $40^{\circ}\text{C}$ 以下であることが好ましい。これは創傷面温度は通常 $30^{\circ}\text{C}$ ～ $40^{\circ}\text{C}$ であるため、創傷面上で安定なゲル化状態を維持する点からは、該被覆材のゾルーゲル転移温度は、少なくとも $40^{\circ}\text{C}$ 以下であることが好ましい。

一方、上記高分子化合物中の親水性部分は、ゾルーゲル転移温度より低い温度で水溶性に変化する性質を該高分子に付与し、創傷被覆用材料の交換時あるいは創傷が治癒した時点で、該創傷被覆用材料を創面から容易に取りはずすことを可能とする機能を付与すると同時に、上記ゾルーゲル転移温度より高い温度で疎水性結合力が増大しすぎて上記高分子が該転移温度以上で凝集沈殿してしまうことを防止しつつ、含水ゲルの状態を形成する機能を付与する。

水溶液中でゾルーゲル転移温度を有し、該転移温度より低い温度で可逆的にゾル状態を示す高分子化合物の具体例としては、例えば、ポリプロピレンオキサイドとポリエチレンオキサイドのブロック共重合体などに代表されるポリアルキレンオキサイドブロック共重合体；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのエーテル化セルロース；キトサン誘導体（K.R.Holme. et al. *Macromolecules*, 24, 3828 (1991)）などが知られている。

また、ポリプロピレンオキサイドの両端にポリエチレンオキサイドが結合したプルロニック（Pluronic）F-127（商品名、BASF Wyandotte Chemicals Co.製）を用いた創傷被覆用ゲルが開発されている（R.M.Nalbandian et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 6, 583, 1972；*J. Biomed. Mater. Res.*, 12, 1135, 1987）。

このプルロニックF-127の高濃度水溶液は約 $20^{\circ}\text{C}$ 以上でハイドロゲルとなり、これより低い温度で水溶液となることが知られている。しかしながら、こ

の材料の場合は約 20 wt % 以上の高濃度でしかゲル状態にはならず、また約 20 wt % 以上の高濃度でゲル化温度以上に保持しても、さらに水を加えるとゲルが溶解してしまう。したがって、ブルロニック F-127 ゲルを単に創面に塗布した場合には、創面からの滲出液などによって溶解してしまい、創面上で安定したゲル状態を維持することが困難であり、創面からの滲出液の分泌を阻止することができない。また、ブルロニック F-127 は分子量が比較的小さく、約 20 wt % 以上の高濃度のゲル状態で非常に高い浸透圧を示すと同時に細胞膜を容易に透過するので、創面に悪影響を及ぼす可能性がある。

一方、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどに代表されるエーテル化セルロースの場合は、ゾル-ゲル転移温度が高く約 45 °C 以上である (N. Sarkar, J. Appl. Polym. Science, 24, 1073, 1979)。したがって、このようなエーテル化セルロースを単に創面に塗布した場合には、創面の温度は少なくとも 37 °C 以下であるために、該素材はゾル状態であり、創面からの滲出液などによって溶解してしまい創面からの滲出液の分泌を阻止することはできない。

また、上記したキトサン誘導体のゾル-ゲル転移温度も高く約 50 °C である (K. R. Holme, et al., Macromolecules, 24, 3828 (1991))。したがって、このようなキトサン誘導体を単に創面に塗布した場合には、創面の温度は少なくとも 37 °C 以下であるために、該素材はゾル状態であり創面からの滲出液などによって溶解してしまい創面からの滲出液の分泌を阻止することはできない。

上記したように、水溶液中でゾル-ゲル転移温度を有し、且つ該転移温度より低い温度で可逆的にゾル状態を示す従来の高分子化合物を単に創面に塗布した場合の問題点は、

- 1) ゾル-ゲル転移温度以上で一旦ゲル化しても、更に水を添加するとゲルが溶解してしまうこと、即ち、創面上でゲル化しても創面から分泌する滲出液によっ

て溶解し、長期間安定した状態でゲル状態を維持することができないために、創面からの滲出液の分泌を阻止することができないこと、

2) ゾルーゲル転移温度が創傷面温度(37℃近辺)よりも高く、創傷面ではゲル化せず、したがって創面からの滲出液の分泌を阻止することができないこと、

3) ゲル化させるためには、水溶液の高分子化合物濃度を非常に高くする必要があること、などである。

本発明者の検討によれば、水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子を用いて、該ゾルーゲル転移温度より高い温度で実質的に水不溶性を示し、且つゾルーゲル転移温度より低い温度で可逆的に水可溶性を示す創傷被覆用材料を構成した場合に、上記問題は解決されることが判明した。

#### 図面の簡単な説明

図1は、BPE(後述する実施例1で得られる高分子化合物)ゲル、プルロニックF-127ゲル(20%および30%濃度)について、後述する実施例3で得られた水中の重量変化の測定結果を示すグラフである。

図2は、2.0×2.0cmの全層皮膚欠損創を作製し、上記BPE(本発明の創傷被覆用材料)の溶液を注入し、該欠損創上でゲル化させた直後の状態を示す写真である(倍率:2.0倍)。

図3は、2.0×2.0cmの全層皮膚欠損創を作製し、該欠損創上にBPEゲルを留置した後1週目の状態を示す写真である(倍率:2.7倍)。

図4は、2.0×2.0cmの全層皮膚欠損創を作製し、該欠損創上にBPEゲルを留置した後2週目の状態を示す写真である(倍率:3.8倍)。

図5は、2.0×2.0cmの全層皮膚欠損創を作製し、該欠損創上にBPEゲルを留置した後3週目の状態を示す写真である(倍率:2.4倍)。

図6は、2.0×2.0cmの全層皮膚欠損創に、BPE(本発明の創傷被覆用材料)のゲルを留置した後、3週目の線状創部分(線状創にほぼ垂直に切断)

の組織所見の写真である（倍率：78倍）。

図7は、2.0×2.0 cmの全層皮膚欠損創にBPEゲルを留置した後、3週目の真皮層部分の組織所見の写真である（倍率：78倍）。

図8は、4.0×4.0 cmの全層皮膚欠損創にBPE（本発明の創傷被覆用材料）の溶液を注入し、ゲル化させた直後の状態を示す写真である（倍率：1.5倍）。

図9は、4.0×4.0 cmの全層皮膚欠損創にBPE溶液を注入してゲル化させた後、1週目の状態を示す写真である（倍率：2.4倍）。

図10は、4.0×4.0 cmの全層皮膚欠損創にBPE溶液を注入してゲル化させた後、2週目の状態を示す写真である（倍率：2.3倍）。

図11は、4.0×4.0 cmの全層皮膚欠損創にBPE溶液を注入してゲル化させた後、3週目の状態を示す写真である（倍率：2.3倍）。

図12は、4.0×4.0 cmの全層皮膚欠損創にBPE溶液を注入してゲル化させた後、4週目の状態を示す写真である（倍率：2.5倍）。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、必要に応じて図面を参照しつつ、本発明を更に詳細に説明する。以下の説明において、量比を表す「%」および「部」は、特に断わらない限り重量基準とする。

##### （ゾルーゲル転移温度）

本発明において「ゾル状態」「ゲル状態」および「ゾルーゲル転移温度」は以下のように定義される。この定義については文献（Polymer Journal, 18（5），411-416（1986））を参照することができる。

高分子溶液1 mLを内径1 cmの試験管に入れ、所定の温度（一定温度）とした水浴中で12時間保持する。この後、試験管の上下を逆にした場合に、溶液／空気の界面（メニスカス）が溶液の自重で変形した場合（溶液が流出した場合を

含む)には、上記所定温度において高分子溶液は「ゾル状態」とであると定義する。

一方、上記試験管の上下を逆にしても、上記した溶液／空気の界面（メニスカス）が溶液の自重で変形しない場合には、該溶液は、上記所定温度において「ゲル状態」とであると定義する。

一方、上記測定において、濃度が例えば約 3 wt % の高分子溶液を用い、上記した「所定温度」を徐々に（例えば 1℃きざみで）上昇させて「ゾル状態」が「ゲル状態」に転移する温度を求めた場合、これによって求められる転移温度を「ゾルーゲル転移温度」と定義する（この際、「所定温度」を例えば 1℃きざみで下降させ、「ゲル状態」が「ゾル状態」に転移する温度を求めてもよい）。

本発明においては、上記ゾルーゲル転移温度は 0℃より高く、40℃以下（更には 4℃以上で 37℃以下）であることが、創傷被覆物として創面上に留置した場合の安定性と、該被覆物を創面上から除去する際の容易性とのバランスの点から好ましい。このように好適なゾルーゲル転移温度を有する高分子化合物は、後述するような具体的な化合物の中から、上記したスクリーニング方法（ゾルーゲル転移温度測定法）に従って容易に選択することができる。

本発明の創傷被覆用材料においては、上記したゾルーゲル転移温度（ $a^{\circ}\text{C}$ ）を、該材料に基づく創傷被覆物を創面上に形成する際の温度（ $b^{\circ}\text{C}$ ；例えば水溶液の温度）と、該創面上の温度（ $c^{\circ}\text{C}$ ）との間に設定することが好ましい。すなわち、上記した 3 種の温度  $a^{\circ}\text{C}$ 、 $b^{\circ}\text{C}$ 、および  $c^{\circ}\text{C}$  の間には  $b < a < c$  の関係があることが好ましい。より具体的には  $(a - b)$  は 1～35℃、更には 2～30℃であることが好ましく、また  $(c - a)$  は 1～35℃、更には 2～30℃であることが好ましい。

（曇点を有する複数のブロック）

曇点を有するブロックとしては、水に対する溶解度温度係数が負を示す高分子化合物であることが好ましく、より具体的には、ポリプロピレンオキシド、プロピレンオキシドと他のアルキレンオキシドとの共重合体、ポリ N-置換ア

クリルアミド誘導体、ポリN-置換メタクリルアミド誘導体、N-置換アクリルアミド誘導体とN-置換メタクリルアミド誘導体との共重合体、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール部分酢化物からなる群より選ばれる高分子化合物が好ましく用いられる。上記の高分子化合物（曇点を有するブロック）の曇点が0℃より高く40℃以下であることが、本発明に好ましく用いられる高分子化合物（曇点を有する複数のブロックと親水性のブロックが結合した化合物）のゾル-ゲル転移温度を0℃より高く40℃以下とする点から好ましい。

ここで曇点の測定は、例えば、上記の高分子化合物（曇点を有するブロック）の約1wt%の水溶液を冷却して透明な均一溶液とした後、除々に昇温（昇温速度約1℃/min）して、該溶液がはじめて白濁する点を曇点とすることによって行うことが可能である。

本発明に使用可能なポリN-置換アクリルアミド誘導体、ポリN-置換メタクリルアミド誘導体の具体的な例を以下に列挙する。

ポリ-N-アクロイルピペリジン；  
ポリ-N-n-プロピルメタクリルアミド；  
ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド；  
ポリ-N, N-ジエチルアクリルアミド；  
ポリ-N-イソプロピルメタクリルアミド；  
ポリ-N-シクロプロピルアクリルアミド；  
ポリ-N-アクリロイルピロリジン；  
ポリ-N, N-エチルメチルアクリルアミド；  
ポリ-N-シクロプロピルメタクリルアミド；  
ポリ-N-エチルアクリルアミド

上記の高分子は単独重合体（ホモポリマー）であっても、上記重合体を構成する単量体と他の単量体との共重合体であってもよい。このような共重合体を構成する他の単量体としては、親水性単量体、疎水性単量体のいずれも用いることが

できる。一般的には、親水性単量体と共重合すると生成物の曇点は上昇し、疎水性単量体と共重合すると生成物の曇点は下降する。従って、これらの共重合すべき単量体を選択することによっても、所望の曇点（例えば0℃より高く40℃以下の曇点）を有する高分子化合物を得ることができる。

上記親水性単量体としては、N-ビニルピロリドン、ビニルピリジン、アクリルアミド、メタアクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、ヒドロキシエチルメタアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルメタアクリレート、ヒドロキシメチルアクリレート、酸性基を有するアクリル酸、メタアクリル酸およびそれらの塩、ビニルスルホン酸、スチレンスルホン酸など、並びに塩基性基を有するN, N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N, N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、N, N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドおよびそれらの塩などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

一方、上記疎水性単量体としては、エチルアクリレート、メチルメタクリレート、グリシジルメタクリレート等のアクリレート誘導体およびメタクリレート誘導体、N-n-ブチルメタアクリルアミドなどのN-置換アルキルメタアクリルアミド誘導体、塩化ビニル、アクリロニトリル、スチレン、酢酸ビニルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### （親水性のブロック）

一方、上記した曇点を有するブロックと結合すべき親水性のブロックとしては、具体的には、メチルセルロース、デキストラン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポリN-ビニルピロリドン、ポリビニルピリジン、ポリアクリルアミド、ポリメタアクリルアミド、ポリN-メチルアクリルアミド、ポリヒドロキシメチルアクリレート、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸およびそれらの塩；ポリN, N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、ポリN, N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリN, N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミドおよびそれらの塩など



が挙げられる。

曇点を有するブロックと上記の親水性のブロックとを結合する方法は特に制限されないが、例えば上記いずれかのブロック中に重合性官能基（例えばアクリロイル基）を導入し、他方のブロックを与える単量体を共重合させることによって行うことができる。

また、曇点を有するブロックと上記の親水性のブロックとの結合物は、曇点を有するブロックを与える単量体と、親水性のブロックを与える単量体とのブロック共重合によって得ることも可能である。

また、曇点を有するブロックと親水性のブロックとの結合は、予め両者に反応活性な官能基（例えば水酸基、アミノ基、カルボキシル基、イソシアネート基など）を導入し、両者を化学反応により結合させることによって行うこともできる。

この際、親水性のブロック中には通常、反応活性な官能基を複数導入する。

また、曇点を有するポリプロピレンオキシドと親水性のブロックとの結合は、例えば、アニオン重合またはカチオン重合で、プロピレンオキシドと「他の水溶性高分子」を構成するモノマー（例えばエチレンオキシド）とを繰り返し逐次重合させることで、ポリプロピレンオキシドと「他の水溶性高分子」（例えばポリエチレンオキシド）が結合したブロック共重合体を得ることができる。

このようなブロック共重合体は、ポリプロピレンオキシドの末端に重合性基（例えばアクリロイル基）を導入後、水溶性高分子を構成するモノマーを共重合させることによっても得ることができる。

更には、水溶性高分子中に、ポリプロピレンオキシド末端の官能基（例えば水酸基）と結合反応し得る官能基を導入し、両者を反応させることによっても、本発明に用いる高分子化合物を得ることができる。また、ポリプロピレングリコールの両端にポリエチレングリコールが結合した、プルロニック F-127

（商品名、旭電化工業（株）製）のような材料を連結させることによっても、本発明に用いる高分子化合物を得ることができる。

本発明に好ましく用いられる高分子化合物（曇点を有する複数のブロックと親水性のブロックが結合した化合物）は、曇点より低い温度においては、分子内に存在する上記「曇点を有するブロック」が親水性のブロックとともに水溶性であるので、完全に水に溶解し、ゾル状態を示す。

しかし、この高分子化合物の水溶液の温度を上記曇点以上に加温すると、分子内に存在する「曇点を有するブロック」が疎水性となり、疎水的相互作用によって、別個の分子間で会合する。

一方、親水性のブロックは、この時（曇点以上に加温された際）でも水溶性であるので、本発明の高分子化合物は水中において、曇点を有するブロック間の疎水性会合部を架橋点とした三次元網目構造を持つハイドロゲルを生成する。このハイドロゲルの温度を再び、分子内に存在する「曇点を有するブロック」の曇点より低い温度に冷却すると、該曇点を有するブロックが水溶性となり、疎水性会合による架橋点が解放され、ハイドロゲル構造が消失して、本発明の高分子化合物は、再び完全な水溶液となる。このように、本発明の高分子化合物のゾルーゲル転移は、分子内に存在する曇点を有するブロックの該曇点における可逆的な親水性、疎水性の変化に基づくものであるので、温度変化に対応して、完全な可逆性を有する。

（創傷被覆用材料）

上述したように水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子を少なくとも含む本発明の創傷被覆用材料は、該ゾルーゲル転移温度より高い温度（ $d^{\circ}\text{C}$ ）で実質的に水不溶性を示し、ゾルーゲル転移温度より低い温度（ $e^{\circ}\text{C}$ ）で可逆的に水可溶性を示す。

上記した温度（ $d^{\circ}\text{C}$ ）は、ゾルーゲル転移温度より  $1^{\circ}\text{C}$  以上高い温度であることが好ましく、 $2^{\circ}\text{C}$  以上（特に  $5^{\circ}\text{C}$  以上）高い温度であることが更に好ましい。また、上記「実質的に水不溶性」とは、上記温度（ $d^{\circ}\text{C}$ ）において、水  $100\text{ mL}$  に溶解する上記高分子の量が、 $5.0\text{ g}$  以下（更には  $0.5\text{ g}$  以下、特に  $0$ 。

1 g 以下)であることが好ましい。

一方、上記した温度 ( $e^{\circ}\text{C}$ ) は、ゾルーゲル転移温度より  $1^{\circ}\text{C}$  以上低い温度であることが好ましく、 $2^{\circ}\text{C}$  以上 (特に  $5^{\circ}\text{C}$  以上) 低い温度であることが更に好ましい。また、上記「水可溶性」とは、上記温度 ( $e^{\circ}\text{C}$ ) において、水 100 mL に溶解する上記高分子の量が、0.5 g 以上 (更には 1.0 g 以上) であることが好ましい。更に「可逆的に水可溶性を示す」とは、上記創傷被覆用材料の水溶液が、一旦 (ゾルーゲル転移温度より高い温度において) ゲル化された後においても、ゾルーゲル転移温度より低い温度においては、上記した水可溶性を示すことをいう。

上記高分子は、その 10% 水溶液が  $5^{\circ}\text{C}$  で、10~3,000 センチポイズ (更には 50~1,000 センチポイズ) の粘度を示すことが好ましい。このような粘度は、例えば以下のような測定条件下で測定することが好ましい。

粘度計：ストレス制御式レオメータ (機種名：CSL 500、米国 キャリーメド社製)

ローター直径：60 mm

ローター形状：平行平板

測定周波数：1 Hz (ヘルツ)

本発明の創傷被覆用材料の水溶液は、上記ゾルーゲル転移温度より高い温度でゲル化させた後、多量の水中に浸漬しても、該ゲルは実質的に溶解しない。上記被覆材料の上記特性は、例えば、以下のようにして確認することが可能である。

すなわち、本発明の創傷被覆用材料 0.15 g を、上記ゾルーゲル転移温度より低い温度 (例えば氷冷下) で、蒸留水 1.35 g に溶解して 10 W% の水溶液を作製し、該水溶液を径が 35 mm のプラスチックシャーレ中に注入し、 $37^{\circ}\text{C}$  に加温することによって、厚さ約 1.5 mm のゲルを該シャーレ中に形成させた後、該ゲルを含むシャーレ全体の重量 ( $f$  グラム) を測定する。次いで、該ゲルを含むシャーレ全体を 250 mL 中の水の中に  $37^{\circ}\text{C}$  で 10 時間静置した後、該ゲ

ルを含むシャーレ全体の重量（g グラム）を測定して、ゲル表面からの該ゲルの溶解の有無を評価する。この際、本発明の創傷被覆用材料においては、上記ゲルの重量減少率、すなわち  $(f - g) / f$  が、5.0%以下であることが好ましく、更には1.0%以下（特に0.1%以下）であることが好ましい。

本発明の創傷被覆用材料の水溶液は、上記ゾルーゲル転移温度より高い温度でゲル化させた後、多量（体積比で、ゲルの0.1～100倍程度）の水中に浸漬しても、（後述する実施例3に示すように）長期間に亘って該ゲルは溶解することがなかった。これに対して、ポリプロピレンオキサイドの両端にポリエチレンオキサイドが結合してなる前述のプルロニック F-127を用いて同様のゲルを作成した場合には、数時間の静置で該ゲルは完全に水に溶解した。

本発明の創傷被覆用材料の上記した性質は、創傷面で長期間、滲出液の分泌を阻止するために重要な性質であるが、このような性質は従来の創傷被覆材には認められなかったものである。本発明の創傷被覆用材料の該性質は、上述したように、例えば、1分子内に複数の曇点を有するブロックが存在する高分子を用いることによってもたらされる。

本発明者の知見によれば、前述のプルロニック F-127の場合は、1分子内に1つしか曇点を有するブロック、即ちポリプロピレンオキサイドブロックが存在せず、ゾルーゲル転移温度より高い温度で形成される疎水性基間の架橋構造が脆弱であるため、このプルロニック F-127に基づくゲルは水に溶解してしまうものと考えられる。これに対して、本発明の創傷被覆用材料においては、1分子内に2つ以上の疎水性ブロックが存在する高分子が用いられているため、強固な架橋構造を有するゲルが形成され、該ゲルの耐水性が向上すると考えられる。

本発明の創傷被覆用材料は、上記したゾルーゲル転移温度を有する高分子化合物を少なくとも含むものであるが、必要に応じて他の成分を含んでもよい。このような態様における「他の成分」としては、後述する抗菌剤、創傷治癒促進物質の他に、例えば、鎮痛剤等が挙げられる。この場合、「他の成分」は、ゾル

ーゲル転移温度を有する高分子化合物 100 (重量) 部に対して、0.5~30 部、更には 1~10 部の範囲で用いることが好ましい。

(抗菌剤)

本発明においては抗菌剤として、現在臨床で汎く用いられている外用抗菌剤が好ましく用いられる。より具体的には、例えば硝酸銀、パラアミノベンゼンスルファミド、ゲンタマイシン (gentamycin)、銀スルファジアジン (silver sulfadiazine)、ナリジクス酸、ピロミド酸、ピベミド酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシンなどが好ましく用いられるが、これらに限定されるものではない。

上記抗菌剤は、本発明の高分子化合物 100 部に対して、0.5~30 部、更には 1~10 部の範囲で用いることが好ましい。

(創傷治癒促進物質)

本発明においては創傷治癒を促進させる物質として、組織への親和性を高めると同時に上皮化を促進させる効果を有する細胞外マトリックス、および／又はサイトカインが特に好ましく使用される。より具体的には、例えば、各種タイプのコラーゲン、フィブロネクチン、ヒトロネクチン、ラミニン、プロテオグリコン、グリコサミノグリカン等の細胞外マトリックス；TGF (腫瘍増殖因子)、FGF (ファibroblast増殖因子)、PDGF (血小板由来増殖因子) 等のサイトカインが好ましく用いられる。また、細胞外マトリックスないしサイトカイン以外にも、コラーゲンの熱変性物であるゼラチン等も同様の効果を有するので、上記細胞外マトリックス等と同様に用いることが可能である。

上記細胞外マトリックスは、本発明の高分子化合物 100 部に対して、0.1~50 部、更には 1~20 部の範囲で用いることが好ましい。

一方、サイトカインは、高分子 1 g に対して 0.1~100 ng 程度用いることが好ましい。

上記した抗菌剤、創傷治癒促進物質等を本発明の創傷被覆用材料に含有させる

場合には、例えば該材料のゾルーゲル転移温度より低い温度で、該材料の水溶液中に抗菌剤、該創傷治癒促進物質等を溶解あるいは分散させればよい。

(創傷被覆用組成物)

本発明の創傷被覆用組成物は、上述したような高分子化合物と、水とを少なくとも含み；且つ、該ゾルーゲル転移温度よりも低い温度で液状（ゾル状態）を呈し、ゾルーゲル転移温度より高い温度で実質的に水に不溶のゲル状態を呈する組成物である。

本発明の創傷被覆用組成物においては、上記高分子 10 部に対して、水は 40 ～ 2000 部程度（更には 90 ～ 500 部程度）用いることが好ましい。

上記した「ゾルーゲル転移温度よりも低い温度（e℃）」は、「ゾルーゲル転移温度より高い温度（d℃）」の意味は、本発明の創傷被覆材料について述べたものと同様である。また、上記「実質的に水に不溶」の意味は、本発明の創傷被覆材料に基づくゲルについて述べたものと同様である。

上記組成物は（創傷に塗布する直前の状態とする）、5℃で、10～3,000センチポイズ（更には50～1,000センチポイズ）の粘度を示すことが好ましい。このような粘度は、例えば本発明の創傷被覆材料について述べたものと同様の粘度測定条件下で測定することができる。

本発明の創傷被覆用組成物においては、上記した水に代えて、生食水（生理的食塩水）、リンゲル液、緩衝液、又は培地等の水性媒体を使用してもよい。

本発明の創傷被覆用組成物は、上記した高分子および水以外に、必要に応じて水以外の液状物質を含んでいてもよい。このような液状物質としては、例えばエタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等のアルコール（例えば1価、2価、3価アルコール）等の水溶性液体：植物油、流動パラフィン、動物油等の油性液体（油性液体は、必要に応じて、サスペンションないしエマルジョンにして用いる）等が使用可能である。この液状物質を用いる場合、その使用量は、水100部に対して、0.1～100部程度、更には1～50部

程度であることが好ましい。

本発明の創傷被覆用組成物は、上記したゾルーゲル転移温度を有する高分子化合物および水を少なくとも含むものであるが、必要に応じて他の成分を含んでもよい。このような態様における「他の成分」としては、前述した抗菌剤、創傷治癒促進物質、鎮痛剤等が挙げられる。この場合、「他の成分」は、ゾルーゲル転移温度を有する高分子化合物100部に対して、0.5～30部、更には1～10部の範囲で用いることが好ましい。

(創傷被覆用材料の使用方法)

次に、本発明の創傷被覆用材料を実際に使用する際の、好ましい使用方法の一例について、具体的に述べる。

例えば、本発明の創傷被覆用材料を該材料を構成する高分子のゾルーゲル転移温度より低い温度で、濃度として0.5%～20%（更に好ましくは2%～10%）の濃度で生食水、リンゲル液または培地等の水性媒体に溶解する。この際に、上記した方法によって、必要に応じて、抗菌剤、創傷治癒促進物質等を上記創傷被覆材料の水溶液中に添加することも可能である。

次に、該創傷被覆材料の水溶液（本発明の創傷被覆用組成物の一態様）を上記ゾルーゲル温度より低い温度に維持し、水溶液の状態を保持したまま創傷面上に留置（ないし配置）する。

創傷被覆材料の水溶液を創傷面上に留置する方法は、創面上に後述するようなシートないしフィルム（膜）状の創傷被覆物が形成可能である限り、特に制限されない。より具体的には例えば、注射器、ピペット等の滴下用器具を用いて上記水溶液を創面上に滴下する方法、ハケ等の塗布用器具を用いて塗布する方法、スプレー塗布する方法等を適宜使用することができる。

創傷面上に留置された上記材料の水溶液の温度が創傷面温度（ゾルーゲル転移温度より高い温度）に到達すると、この水溶液はゲル状に変化して創傷面上に安定した状態で（創傷被覆物として）固着することが可能である。このようにして

通常は複雑な形状を有する創傷面に沿って形成される創傷被覆物の厚さは、通常は不均一なものとなる。この厚さ（平均厚さ）は、上記被覆物の創傷面上への安定した留置が可能である限り特に制限されないが、ゲル形成の速度と該ゲルの強度とのバランスの点からは、通常、0.1～10 mm（更には0.5～5 mm）であることが好ましい。

上記のようにしてゲル状の創傷被覆物を形成した後、該ゲルからの過度の水の蒸散ないし蒸発を防止する点からは、該被覆物上をポリウレタン、シリコーンゴム等の柔軟なフィルムで被覆することが好ましい。

上記フィルムは、低い水蒸気透過性を有することが好ましい。該フィルムの水蒸気透過性は、25℃で、25  $\mu$ m厚の膜に換算した場合に、800 ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$ ) 以下程度、更には500 ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$ ) 以下程度、特に300 ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$ ) 以下程度であることが好ましい（このような「水蒸気透過性」の測定法等の詳細については、文献、例えば中垣正幸編「膜学実験法」第209～227頁（XV. 合成高分子膜の気体透過実験法）、（有）喜多見書房、1984年、を参照することができる）。該フィルムの厚さは、ゲル状の創傷被覆物からの過度の水の蒸散ないし蒸発を防止可能である限り特に制限されないが、通常1  $\mu$ m～2 mm（2,000  $\mu$ m）程度、更には5  $\mu$ m～0.5 mm（500  $\mu$ m）程度であることが好ましい。上記した「好ましい水蒸気透過性および厚さの範囲内であれば、該フィルムの材質は特に制限されない。

本発明の創傷被覆用材料は、必要に応じて着色してもよい。該材料に基づく上記ゲルを半透明ないし不透明とすることも可能であるが、該ゲルの外側から創面の治癒の具合が観察できる程度に透明性を高くすることが好ましい。この点からは、本発明の創傷被覆物上を被覆する上記した「柔軟なフィルム」も透明性に富んでいることが好ましい。

創傷が治療したとき、あるいは感染等の何らかの理由で創面から上記創傷被覆物を除去する場合には、該被覆物の温度を上記ゾルーゲル転移温度より低い温度



に下げて、該被覆物を液体状態（ゾル状態）とすることにより、簡単に除去することが可能である。

本発明の創傷被覆用材料ないし創傷被覆用組成物は、滅菌した後に、創傷の被覆に使用することが好ましい。この場合の滅菌方法は特に制限されないが、例えば、オートクレーブ滅菌を行うことが好ましい。

上記した創傷被覆用組成物と低水蒸気透過性膜（フィルム）とを組合せる態様においては、創傷面上に該創傷被覆用組成物からなる層（ゲル状）を形成した後に、該組成物層の外側（組成物層の創傷面側と反対の面側）に低水蒸気透過性膜を配置して、その場で（in situ）創傷被覆材を構成してもよく、また、低水蒸気透過性膜の上に、所定の厚さの組成物層（ゲル状）を配置（ないし塗布により形成）することにより、予め創傷被覆材を構成しておいてもよい。

後者の態様の創傷被覆材、すなわち、フィルム上に予め組成物層を形成してなる創傷被覆材を用いた場合、例えば、該創傷被覆材の組成物層側を創傷面に当て、その後適当な冷却手段（冷却スプレー、保冷材、氷嚢等）を用いて創傷被覆材を冷却して一旦組成物層をゾル化させ、その後に冷却手段を外して体温等により組成物層をゲル化させることにより、創傷を被覆することが可能である。

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲は特許請求の範囲により限定されるものであり、以下の実施例により限定されるものではない。

#### 実施例 1

トリメチロールプロパン 1 モルに対し、エチレンオキサイド 160 モルをカチオン重合により付加して、ポリエチレンオキサイドトリオールを得た。このようにして得たポリエチレンオキサイドトリオール 0.02 モルを蒸留水 1000 ml に溶解し、過マンガン酸カリウム 0.1 モルを加えて 25°C で 60 分間酸化反応を行い、ポリエチレンオキサイドトリカルボキシル体とした。

このポリエチレンオキサイドトリカルボキシル体 10 g と、ポリプロピレンオ

キサイドジアミノ体（プロピレンオキサイド平均重合度約 65、米国ジェファースンケミカル社製、ジェファーマイン D-4000）5 g と、両末端アミノ化ポリエチレンオキシド（分子量 6000、川研ファインケミカル（株）製）5 g とを四塩化炭素 1000 ml に溶解し、ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.2 g を加えて、沸点還流下に 6 時間反応させた。反応液を冷却、濾過した後、溶媒を減圧留去し、残渣を真空乾燥して、本発明の創傷被覆材料たる高分子化合物（BPE）を得た。

該高分子化合物 BPE を氷冷下、8% の濃度で蒸留水に溶解した。この水溶液をゆるやかに加温してゆくと、5℃ から徐々に粘度が上昇し、約 10℃ でハイドロゲルとなった。このハイドロゲルを冷却すると、5℃ で水溶液に戻った。この水溶液（ゾル）－ゲル間の変化は、可逆的に繰り返し観測された。

#### 実施例 2

N-イソプロピルアクリルアミド（（株）興人製）9.61 g と、n-ブチルメタクリレート（和光純薬工業（株）製）0.71 g と、メタクリロイルイソシアネート（日本ペイント（株）製）1.12 g とをクロロホルム 400 ml に溶解し、反応容器内を窒素置換した後、N, N'-アゾビスイソブチロニトリル 0.135 g を加え、60℃ で 6 時間重合させた。反応生成物を濃縮し、ジエチルエーテルに再沈して生じた沈殿を凝集させた後、真空乾燥して、7.8 g のポリ（N-イソプロピルアクリルアミド-コ-メタクリロイルイソシアネート-コ-n-ブチルメタクリレート）を得た。

次に、上記で得たポリ（N-イソプロピルアクリルアミド-コ-メタクリロイルイソシアネート-コ-n-ブチルメタクリレート）1.0 g と、両末端アミノ化ポリエチレンオキシド（分子量 6000、川研ファインケミカル（株）製）0.5 g とをクロロホルム 100 ml に溶解し、50℃ にて 3 時間反応させた。

反応溶液を室温まで冷却した後、イソプロピルアミン 0.1 g を加え、1 時間放置した。反応生成物を濃縮した後、ジエチルエーテル中に沈殿させた。沈殿物

を濾過により分離した後、真空乾燥して、本発明の創傷被覆用材料たる高分子化合物（GYM）1.5 gを得た。

上記により得た高分子化合物（GYM）0.5 gを10 mlの蒸留水に氷冷下で溶解した。この水溶液を徐々に加温すると、約20℃以上で流動性を失い、ゲル化した。このゲルを冷却すると、約20℃以下で流動性を取り戻し、再び水溶液に戻った。このゾル-ゲル変化は、可逆的に繰り返し観測された。上記高分子化合物のゾル-ゲル転移温度は約20℃であった。

### 実施例 3

実施例1で得た創傷被覆用材料（BPE）の水溶液（本発明の創傷被覆用組成物）をゲル化させた後、37℃で多量の水中に浸漬し、経時的に該ゲルの溶解特性を測定した。また比較実験として、プルロニックF-127（以下「F-127」と略す）を同様にゲル化させた後、37℃の水中における溶解特性をも測定した。

この溶解特性の評価は、具体的には以下のようにして行った。

すなわち、実施例1で合成した高分子化合物（BPE）0.15 gを蒸留水1.35 gに氷冷下で溶解して濃度10%の水溶液を作製し、該水溶液を直径が35 mmのプラスチックシャーレ中に注入し、37℃に加温することによって、厚さ約1.5 mmのゲルを該シャーレ中に形成させ、このようにして得たシャーレ全体の重量（初期重量）を測定した。

次いで、該ゲルを含むシャーレを250 mlの水中に37℃で静置し、所定時間の後、水中から該シャーレを取り出して上記ゲルを含むシャーレ全体の重量を経時的に測定し、上記初期重量との差を求めた。これにより、該ゲルの水に接した表面からの、水中へのゲルの溶解挙動を評価した。

比較実験として、上記F-127の0.3 gおよび0.45 gを、それぞれ蒸留水1.2 gおよび1.05 gに氷冷下で溶解して、濃度が20%および30%のF-127水溶液を作製した。これらの水溶液を用い、上記したBPEの場合

と同様に、シャーレ中に厚さ約1.5 mmのゲルを作製し、250 mlの水中で37℃で静置して、該ゲルの溶解挙動を評価した。上記したそれぞれの実験により得られた結果を図1のグラフに示した。

上述した溶解実験は、上記ゲルを創傷面上に留置した際の、該ゲルの滲出液による溶解挙動をシミュレートするものと考えられる。

上記図1からわかるように、ブルロニックF-127のゲルの場合には、濃度が20%および30%のいずれにおいても、該ゲルは数時間内に完全に水中に溶解してしまった。これに対して、本発明の創傷被覆用材料(BPE)のゲルの場合には、10週間に亘って実質的に溶解は認められなかった。この実験事実は、ブルロニックF-127の場合は創面上で非常に不安定であるのに対して、本発明の創傷被覆用材料の場合は、創面上で非常に安定した留置が可能であることを示唆している。

#### 実施例 4

体重250～350 gのウィスター系ラット(雄)をエーテル麻酔した後、左背部から側腹部にかけ剃毛、消毒した部分に、無菌的に2.0×2.0 cm、又は4.0×4.0 cmの全層皮膚欠損創を作製した後、該創面を充分止血した。

次に、実施例1で作製した創傷被覆用材料(BPE)を10W%の濃度で氷冷下で生理的食塩水中に溶解し、オートクレーブ(121℃、20分間)することにより滅菌した後、氷冷下で再溶解した。氷冷下に冷却した該BPE生理的食塩水溶液を冷却したピペットに取り、上記の全層皮膚欠損面に注入した。上記溶液の注入量は、2.0×2.0 cm欠損創では約1.2 ml、4.0×4.0 cm欠損創では約2.5 mlであった。

欠損創に注入した後、上記BPE溶液においては創面温度に基づきゲル化が進行し、約1分後には該溶液は創面上で完全にゲル化し、複雑な創面形状に密着したBPEゲルからなる創傷被覆物(厚さ:目視で約3 mm)を形成した。上記注入から2～3分後、BPEゲル被覆創面の保護、およびBPEゲルの湿潤状態保

持の目的で、厚さ1mmの透明ポリウレタンフィルム（低水蒸気透過性膜）で覆った後、エラストバンドにて圧迫縫帯した。

経日的に被覆BPEのゲル状態の変化の肉眼的観察および、創面からの滲出液貯留の有無観察を行い、また、1週間毎に写真撮影による創面積の測定を行った。更に、病理学的検索は、2、3、4、5、および10週目に行った。

上記BPEゲルを用いた場合には、 $2.0 \times 2.0$  cm、および $4.0 \times 4.0$  cm欠損創のいずれの創においても、観察期間中、BPEゲルと創面の間には滲出液が貯留することなく、該ゲルが創面から浮遊流失することなく、また、溶解消失することなく、該BPEゲルは創面を完全に密着被覆していた。しかも、BPEゲルは創面積の縮小化とともにゲル強度を増し、創面積に応じた量にその面積を変化させ、治癒時点（ $2.0 \times 2.0$  cm欠損創は3週間目、 $4.0 \times 4.0$  cm欠損創は4週目）では点状となり、又は消失していた。本発明者の知見によれば、この現象は、該ゲルが徐々に濃縮され、創面が治癒した時点で該ゲルが生体外に排出されたことに基づくものと考えられる。

図2ないし図5に、創面の治癒過程の肉眼的観察結果を示す。

$2.0 \times 2.0$  cm欠損創の場合には、全層欠損創を作製し、BPE溶液を注入し、ゲル化させた直後の創面積を100%とした場合（図2）に、1週目の創面積は約50%に減少し（図3）、2週目では創面積は約10%になり（図4）、3週目では線状創となり治癒した（図5）。以後、この線状創は更に縮小傾向を示し、10週目にはほぼ完全に消失して、その識別が肉眼では困難な程度になった。

上記図2からわかるように、BPEゲルの透明性は良好で、該ゲルを通して創面の状態が観察できた。

図6ないし図7に、上記した $2.0 \times 2.0$  cm欠損創の3週目の組織所見を示す。図6は線状創部分の真皮層（線状創にほぼ垂直に切断）を、図7は線状創から離れた真皮層部分をそれぞれ示す。図6からわかるように、中心部の線状創以外では、完全に表皮被覆が見られた。再生表皮には、既に毛包や皮脂腺の形成

が認められた。線状創下の真皮層はびまん性に線維芽細胞があり、表皮に向かって直角に走行する毛細血管も多数見られ、顕微鏡学的には治癒過程途上にあると判定された。

一方、図7からわかるように、線状創から離れた真皮層には、波状のやや太いコラーゲン線維束、散在する線維芽細胞が見られ、正常真皮に類似していた。5週目の組織所見では、再生表皮は正常表皮と全く区別がつかない程であった。真皮層は線状創下においても、波状のコラーゲン線維束、散在する線維芽細胞と毛細血管が見られ、正常真皮に類似していた。

図8ないし図12に、4.0×4.0 cm欠損創の治癒過程の肉眼的観察結果を示す。全層欠損創を作製し、上記BPE溶液を注入しゲル化させた直後の創面積を100%とした場合(図8)に、1週目の創面積は約60%になり(図9)、2週目には約10%(図10)、3週目には約1%(図11)、4週目で線状創となり治癒した(図12)。組織所見では、第4週目の観察結果が2.0×2.0 cm欠損創の第3週目と類似した所見を示し、以後、1週目遅れで2.0×2.0 cm欠損創と同様の所見が得られた。

#### 実施例5

実施例4で作製したものと同様の全層皮膚欠損創(4.0×4.0 cm)をラットに作製した。実施例2で合成した創傷被覆用材料(GYM)を5%の濃度で氷冷下で培地(RPMI-1640 日水製薬(株)製)中に溶解し、オートクレーブ(121°C、15分間)により滅菌した後、氷冷下で再溶解した。

10°Cに冷却した該GYM培地溶液を冷却したピペットによって採取し、上記の全層皮膚欠損面に注入した。GYM溶液の注入量は約3 mlであった。注入後、該GYM溶液は、創面上で直ちにゲル化し創面上に密着したGYMゲル(創傷被覆物)を形成した。GYMゲル被覆創面の保護および該ゲルの湿潤状態保持の目的で、厚さ1 mmの透明ポリウレタンフィルムで覆った後、エラストバンドにて圧迫縫帯した。

実施例 4 の場合と同様に、経日的に被覆 G Y M ゲルのゲル状態の変化の肉眼的観察および、滲出液貯留の有無の観察を行い、また 1 週間毎に写真撮影による創面積の測定を行った。観察期間中、G Y M ゲルと創面の間には滲出液が貯留することなく、該ゲルは創面から浮遊流失することなく、また、溶解消失することなく創面を完全に密着被覆していた。該ゲル被覆創面の治癒過程は、実施例 4 の B P E ゲルとほぼ同程度で、4 週目には創傷の治癒が完了した。該 G Y M ゲルを用いた場合も、B P E ゲルの場合と同様に、創面積の縮小化にともない、ゲル強度が増大し、創面積に応じた量の面積に変化し、治癒時点で体外に排出された。また、該 G Y M ゲル被覆創面の 4 週目の組織所見を観察したところ、B P E ゲルの場合とほぼ同様であった。

#### 実施例 6

実施例 4 で用いた透明ポリウレタンフィルムの厚さを  $30\text{ }\mu\text{m}$  とした以外は、実施例 4 と同様の方法でマウス創傷の治癒実験を行ったところ、創面上でゲル状の創傷被覆物を形成した後 1 週間で、該ゲルの乾燥による収縮により、該ゲルと創面との間に間隙が生じ易くなる傾向があることが観察された。このような間隙が生じた場合、該間隙に滲出液が貯留して感染が生じた例や、ゲルが乾燥によりヒビ割れ、細分化されたゲルが組織内に取り込まれた例が認められた。

#### 比較例 1

実施例 4 と同様の方法で、ラットに  $2.0 \times 2.0\text{ cm}$  および  $4.0 \times 4.0\text{ cm}$  の全層皮膚欠損症を作製した後、上記欠損症を開放創として比較実験を行った。

$2.0 \times 2.0\text{ cm}$  の欠損創の場合は、創収縮と再生表皮が起こり、3 週間には創閉鎖は認められるものの、アズキ大の瘢痕創が認められ、整容的には不良であった。組織学的には、上記欠損創は真皮瘢痕組織に置換されており、正常真皮に類似した部位は認められなかった。表皮は肥厚、増生し、毛包や皮脂腺は認められなかった。

一方、 $4.0 \times 4.0$  cmの欠損創の場合には、3週間までは創収縮が急速に起こり、創面積の縮小化は認められたが、それ以後は縮小化は進行せず、醜形の瘢痕創が残存した。組織所見は、 $2.0 \times 2.0$  cm欠損創と同様であった。

#### 比較例 2

実施例4と同様の方法で、ラットに $2.0 \times 2.0$  cmおよび $4.0 \times 4.0$  cm全層皮膚創を作製した。

ブルロニックF-127 (BASF社製)を氷冷下に20%の濃度で生理的食塩水中に溶解し、オートクレーブ(121°C、20分間)により滅菌した後、氷冷下で再溶解した。10°Cに冷却した該ブルロニックF-127生理的食塩水溶液を、冷却したビベットで上記全層皮膚欠損面に注入した。該溶液の注入量は $2.0 \times 2.0$  cmおよび $4.0 \times 4.0$  cm欠損創の場合で、それぞれ約1.2 mlおよび約3 mlであった。創面に注入後、数秒内に上記溶液はゲル化し始め、1分後には完全にゲル化し創面に密着した。

BPEゲルおよびGYMゲルの場合と同様に、上記ブルロニックF-127ゲル被覆創面上を厚さ1 mmの透明ポリウレタンフィルムで覆った後、エラストバンドにて圧迫縫帯した。

実施例4および5と同様の方法で、経日的に創面を観察した結果、上記ブルロニックF-127ゲルを用いた場合、1日留置後に該ゲルは既に完全に溶解消失していた。本発明者の知見によれば、該ゲルは、創面から分泌される滲出液によって溶解したものと考えられる。

上記創面に、新たにブルロニックF-127溶液を注入しても、1日後には上記と同様に溶解消失していた。この操作を繰り返すことにより、欠損創作製後5日目に薄いフィルム状のものが創面に形成されたが、この時点で新たにブルロニックF-127溶液を注入し、ゲル化させても創面には密着せず、流失してしまった。

$2.0 \times 2.0$  cmの欠損創の場合には、創面積の縮小化は認められたものの、



4. 0 × 4. 0 c mの欠損創の場合は4週目でも線状創とならず、開放創の場合（比較例1）において見られたような醜形な癒痕創が残存した。

#### 産業上の利用可能性

上述したように本発明によれば、溶液状態で創面上に留置ができるため複雑な形状をした創面上に密着することができ、且つ創面温度で速やかにゲル化し、創面上に安定して密着することが可能な被覆物を与える創傷被覆用材料、これを用いた創傷被覆用組成物ないし創傷被覆材が提供される。

本発明の創傷被覆用材料は、上述したように複雑な創面形状にも隙間なく密着し、且つ創面から分泌される滲出液にも溶解することなく安定な被覆物を与えるため、創面からの滲出液の分泌を該創面が治癒するまで阻止し、生体内と同様の環境を形成するために、従来の創傷被覆材の場合と異なり、醜形の癒痕組織の形成を阻止すると同時に治癒過程を著しく促進する機能を有する。

更に、本発明の創傷被覆用材料に基づくゲルは、創面の縮少に対応してその大きさおよび強度を変えることが可能なため、創傷の治癒時に、該ゲルは自動的に生体外に排出されることが可能である。

## 請 求 の 範 囲

1. 水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子を含み、且つ、該ゾルーゲル転移温度より高い温度で実質的に水不溶性を示し、ゾルーゲル転移温度より低い温度で可逆的に水可溶性を示すことを特徴とする創傷被覆用材料。
2. 前記高分子が、曇点を有する複数のブロックと親水性のブロックとが結合した高分子である請求の範囲第1項記載の創傷被覆用材料。
3. 前記ゾルーゲル転移温度が0°Cより高く40°C以下である請求の範囲第1項記載の創傷被覆用材料。
4. 更に抗菌剤を含有する請求の範囲第1項記載の創傷被覆用材料。
5. 更に創傷治癒促進物質を含有する請求の範囲第1項記載の創傷被覆用材料。
6. 水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子と、水とを少なくとも含み；且つ、該ゾルーゲル転移温度よりも低い温度で液状（ゾル状態）を呈し、ゾルーゲル転移温度より高い温度で実質的に水に不溶のゲル状態を呈することを特徴とする創傷被覆用組成物。
7. 一旦ゲル状態とした後、前記ゾルーゲル転移温度より低い温度に下げることにより再び液状（ゾル状態）を呈する請求の範囲第6項記載の創傷被覆用組成物。
8. 前記高分子が、曇点を有する複数のブロックと親水性のブロックとが結合した高分子からなる請求の範囲第6項記載の創傷被覆用組成物。
9. 前記ゾルーゲル転移温度が0°Cより高く40°C以下である請求の範囲第6項記載の創傷被覆用組成物。
10. 更に抗菌剤を含有する請求の範囲第6項記載の創傷被覆用組成物。
11. 更に創傷治癒促進物質を含有する請求の範囲第6項記載の創傷被覆用組成物。
12. 水溶液中でゾルーゲル転移温度を有する高分子と、水とを少なくとも含

み；該ゾルーゲル転移温度よりも低い温度で液状（ゾル状態）を呈し、ゾルーゲル転移温度より高い温度で実質的に水に不溶のゲル状態を呈する組成物からなり、創傷側に配置されるべき組成物層と、

該組成物層の外側に配置された低水蒸気透過性の膜とからなることを特徴とする創傷被覆材。

13. 前記組成物層が、一旦ゲル状態とした後、前記ゾルーゲル転移温度より低い温度に下げることにより再び液状（ゾル状態）を呈する請求の範囲第12項記載の創傷被覆材。

14. 前記高分子が、曇点を有する複数のブロックと親水性のブロックとが結合した高分子からなる請求の範囲第12項記載の創傷被覆材。

15. 前記ゾルーゲル転移温度が0°Cより高く40°C以下である請求の範囲第12項記載の創傷被覆材。

16. 更に抗菌剤を含有する請求の範囲第12項記載の創傷被覆材。

17. 更に創傷治癒促進物質を含有する請求の範囲第12項記載の創傷被覆材。

Fig 1

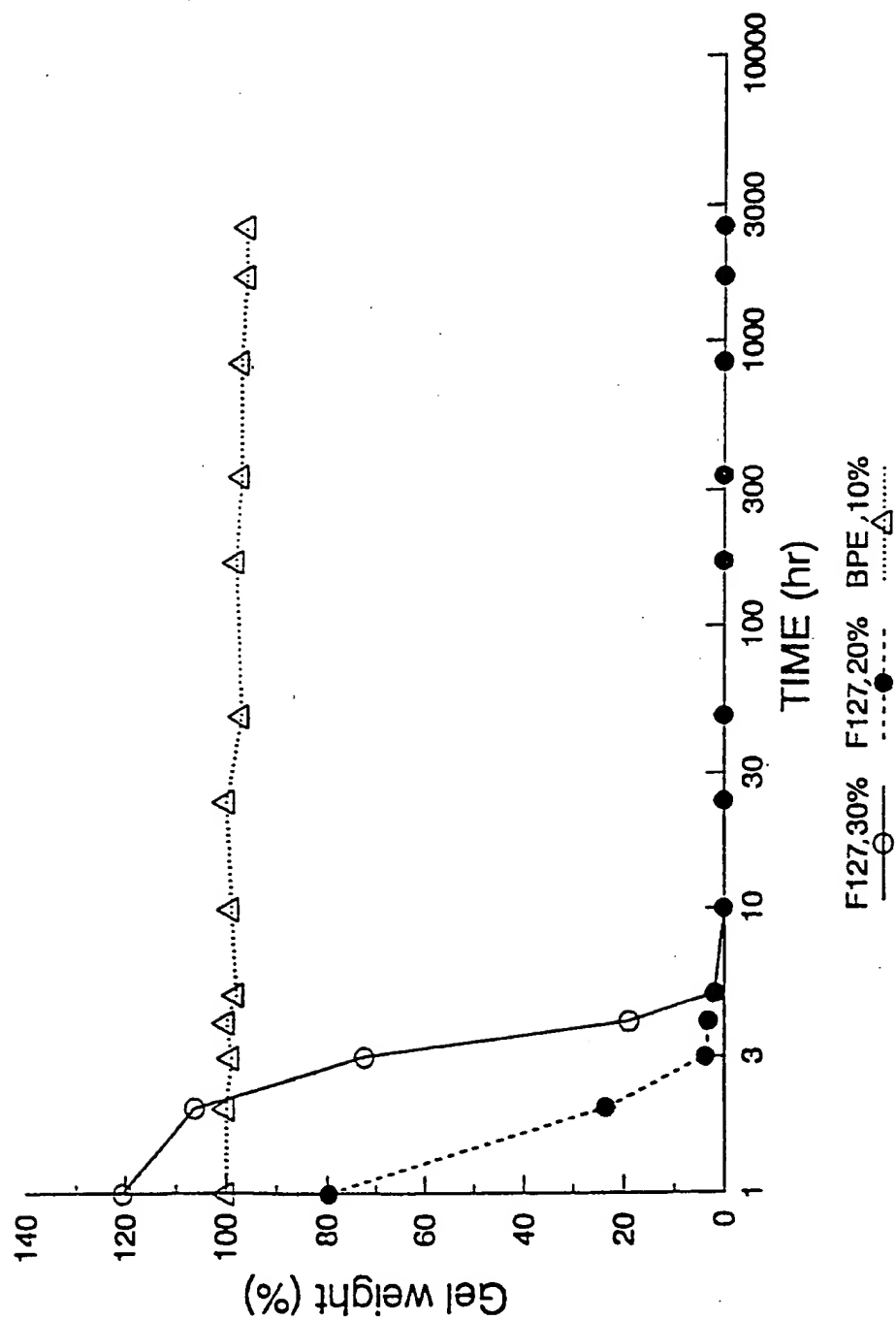


図 2

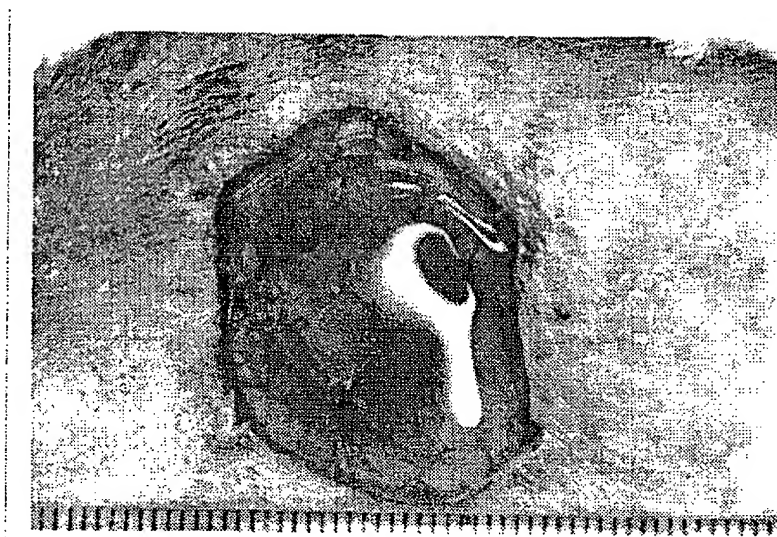


図 3

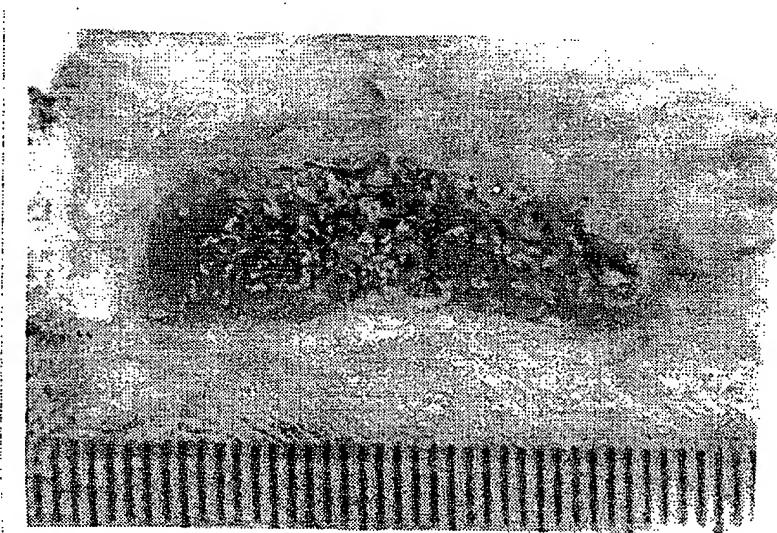


図 4

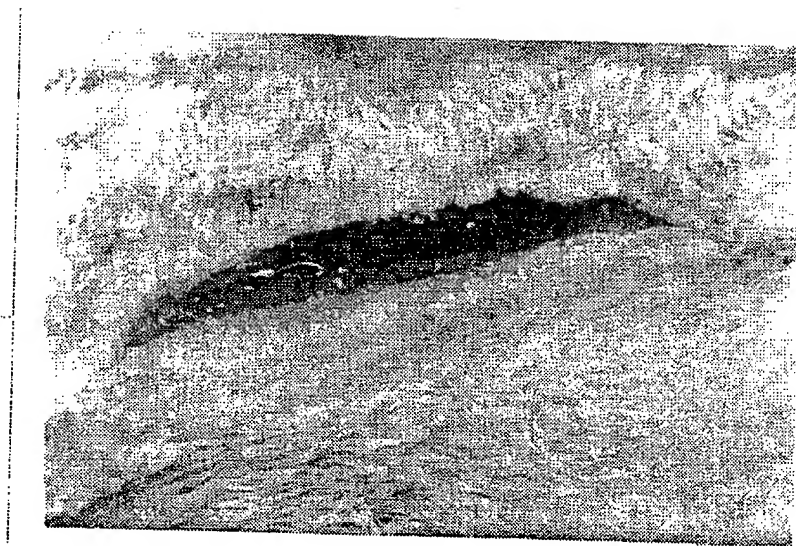
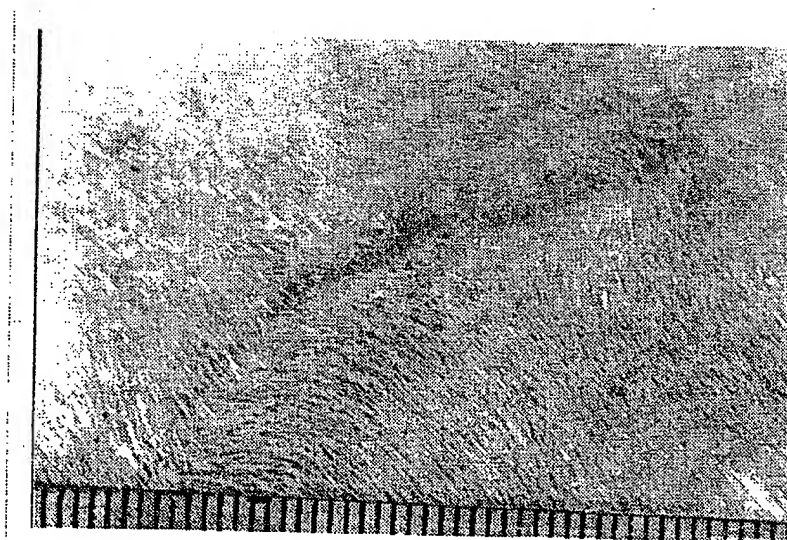
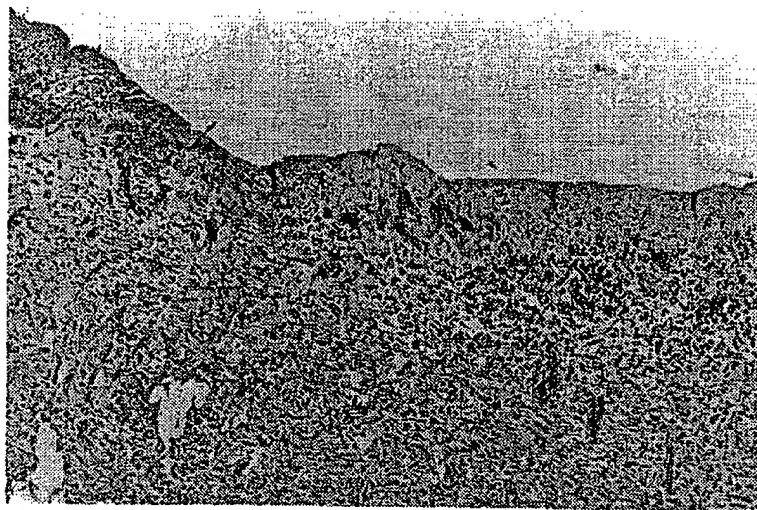


図 5



☒ 6



☒ 7

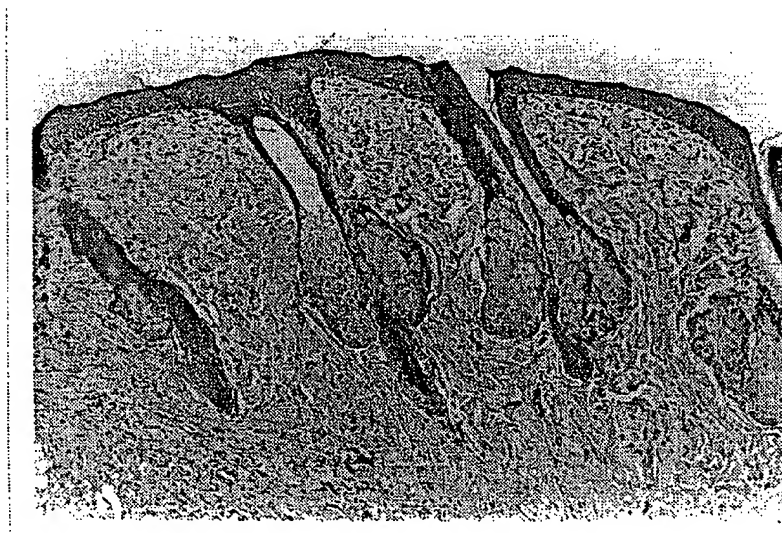


図 8

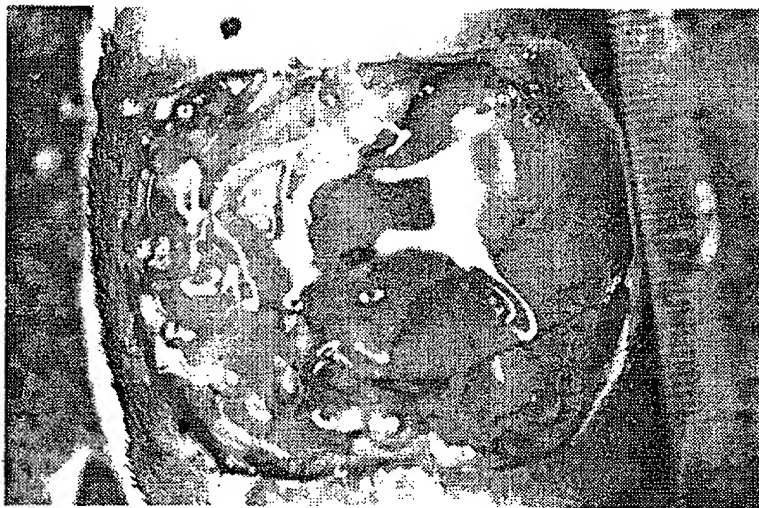


図 9

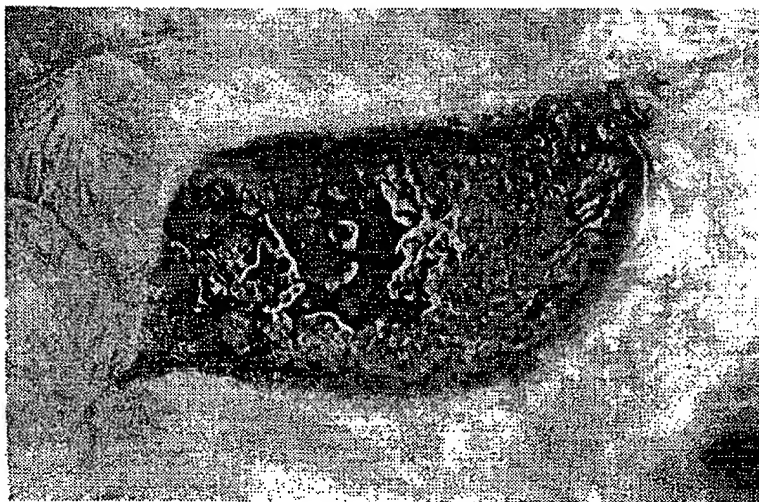




図 10



図 11

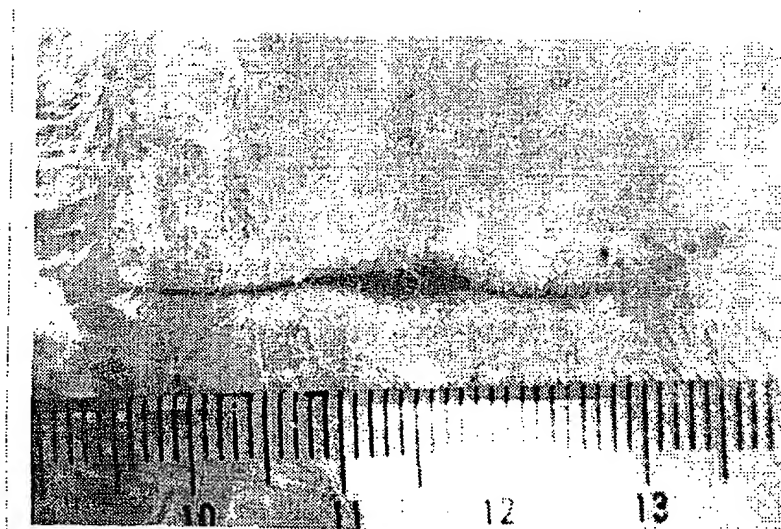
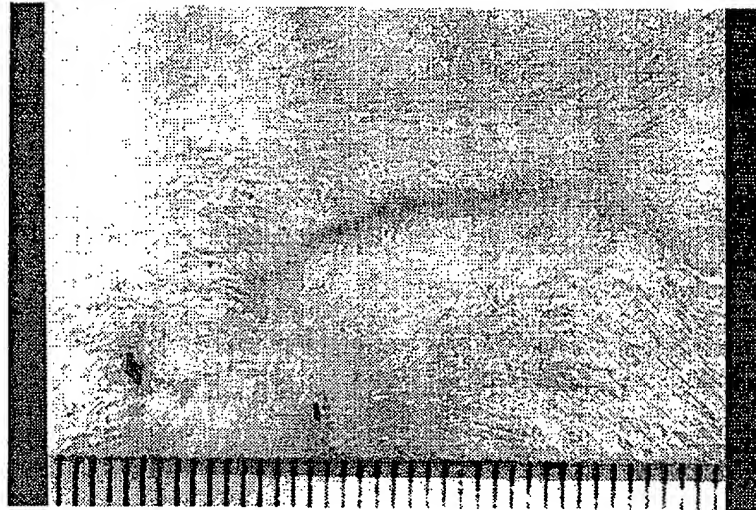


図 12



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01524

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61L15/01, A61L15/03

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61L15/01, A61L15/03

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926 - 1993

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971 - 1993

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 2-300114 (American Cyanamid Co.), December 12, 1990 (12. 12. 90), Claim, lines 11 to 17, upper right column, page 17 & EP, A, 386960	1-17
A	JP, A, 3-86172 (Jun Kawai), April 11, 1991 (11. 04. 91), Claim, (Family: none)	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 14, 1994 (14. 11. 94)

Date of mailing of the international search report

December 6, 1994 (06. 12. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> A61L15/01, A61L15/03		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> A61L15/01, A61L15/03		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1926-1993年 日本国公開実用新案公報 1971-1993年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 2-300114 (アメリカン・サイアナミッド・カンパニー), 12. 12月. 1990 (12. 12. 90), 特許請求の範囲. 第17頁右上欄第11-17行 & EP, A, 386960	1-17
A	JP, A, 3-86172 (川井 順), 11. 4月. 1991 (11. 04. 91), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-17
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
14. 11. 94	06.12.94	
名称及び受取先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 多喜鉄雄 印	4 C 7 3 4 4
	電話番号 03-3581-1101 内線	3454

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**